

Farmacología de la Reproducción



María Laura Ribeiro
Laboratorio de Fisiología y Farmacología de la Reproducción
CEFYBO, Facultad de Medicina (CONICET – UBA)
marialribeiro@yahoo.com.ar

Formación de las gametas



Fecundación



Implantación



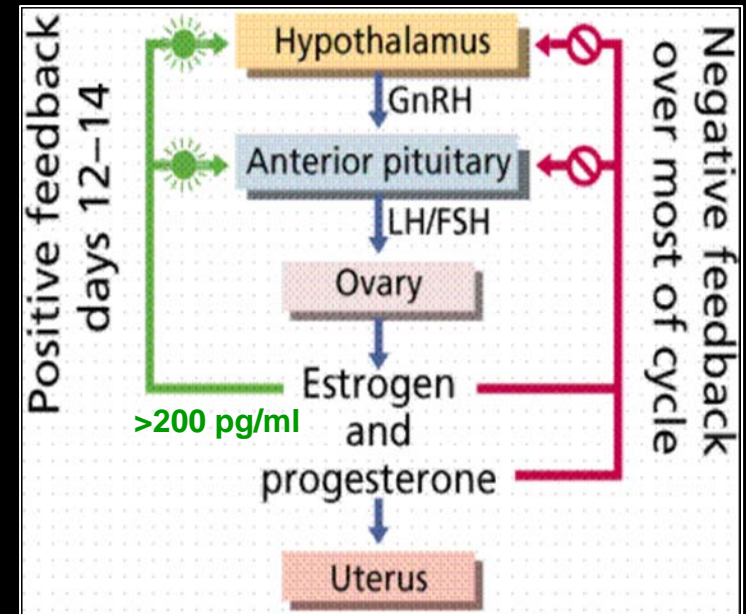
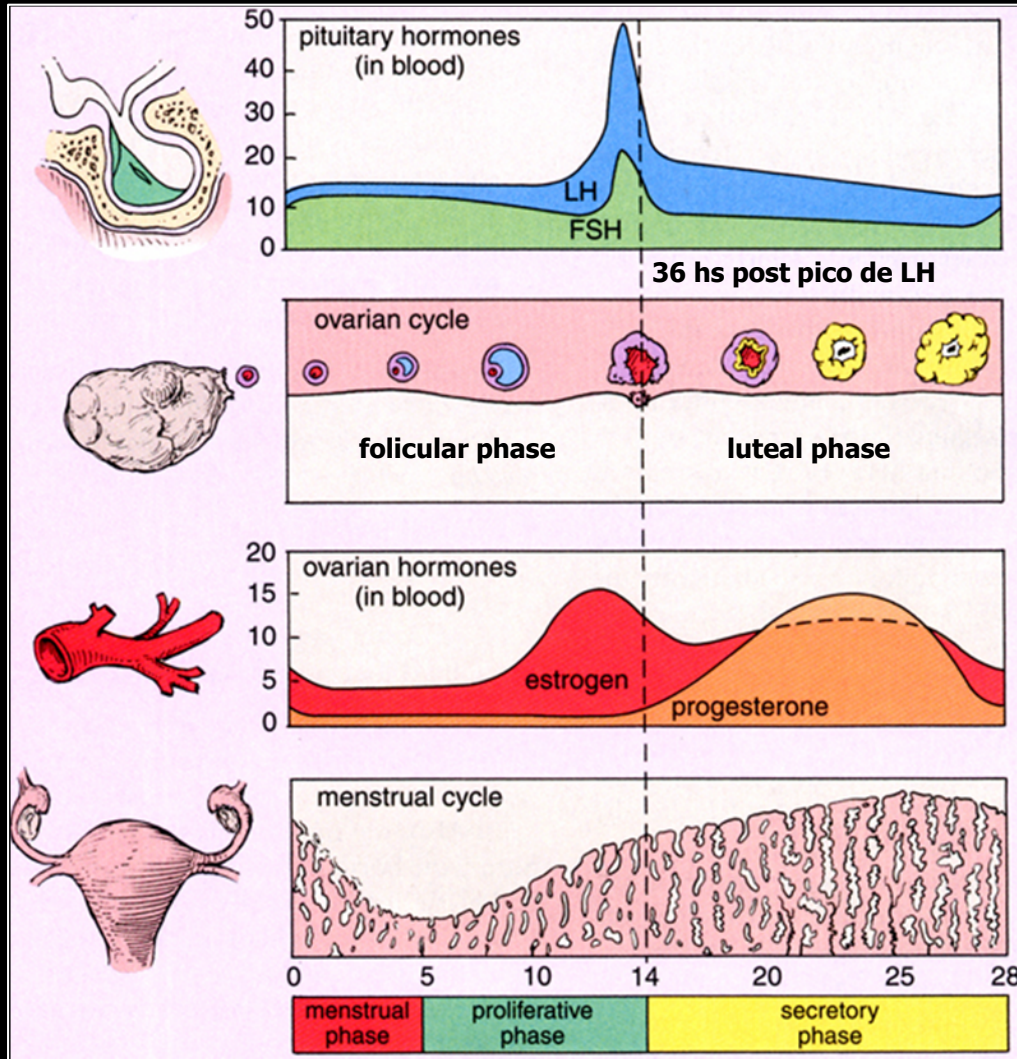
Embarazo



Parto



Ovulación y ciclo menstrual





Anovulación

1°- Citrato de clomifeno

- 50 – 250 mg/día durante 5 días/vía oral.
- En un antiestrogénico \Rightarrow antagonista del R de E2 sobre el HT y la HF \Rightarrow enmascara la retroalimentación negativa \Rightarrow gran liberación de GnRH y FSH endógena \Rightarrow estimulación del crecimiento de los folículos.
- El tratamiento comienza en el día 5 del ciclo.

1°-FSH (menotrofina=FSH+LH/urofolitropina=FSH)

- Se administra cuando no hay respuesta al citrato de clomifeno.
- 75-150 UI/día de 7 a 14 días/vía sc o im.

2°- hCG

- Se administra 24 – 48 hs luego de una estimulación óptima/actúa como la LH.
- Una dosis única de 5000 UI a 10000 UI (6500 UI \approx 250 μ g)/vía sc o im.

Superovulación

1°- Agonista del R de GnRH

- Tiene mayor $v^{1/2}$ que la endógena (5 hs vs 8 min). La potencia relativa es de 50 a 100.
- El tratamiento comienza en el día 1 del ciclo.
- s.c. \rightarrow 500 μ g \rightarrow 1-3/día durante 8 a 17 días.
- nasal \rightarrow 2-6 dosis/día durante 8 a 17 días.
- inyecciones de depósito \rightarrow la droga se libera durante 30 – 55 días.
- Alta dosis de GnRH \Rightarrow desensibilizar los R de GnRH endógena en la HF \Rightarrow no se va a producir un pico de LH espontáneo \Rightarrow sincronizar el desarrollo de los folículos.

2°- FSH

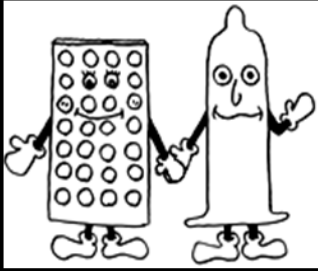
- Se administra durante 10 – 14 días para estimular el crecimiento de los folículos.

3°- hCG

- Induce la maduración final de los folículos que se recolectan 32 – 36 hs más tarde.

F

Anticoncepción



- Los métodos anticonceptivos impiden la fecundación actuando en diferentes puntos del aparato reproductor.

1- Métodos de barrera.

- impiden el acceso de los espermatozoides al tracto reproductor femenino.



preservativo masculino



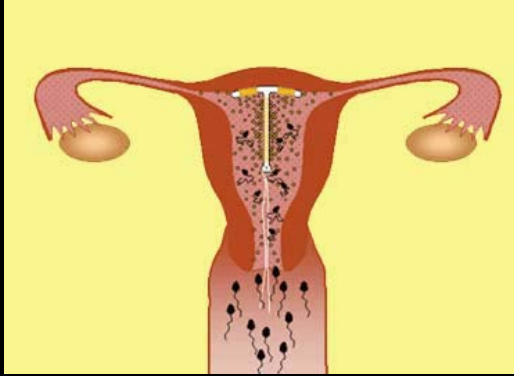
preservativo femenino



diafragma

2- Espermicidas.

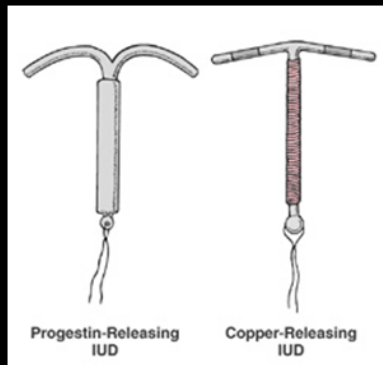
- tienen una función doble: espesan el moco cervical y además desestabilizan la membrana de los espermatozoides.
- la mayoría tienen como agente activo **nonoxinol 9, otoxinol 9 y cloruro de metilbencetonio.**



3- Dispositivo intrauterino (DIU).

- impide que los espermatozoides fecunden los óvulos

- **inertes**: su acción depende de la respuesta del endometrio y de las trompas de falopio frente a un cuerpo extraño.
- **los activos o con cobre**: la liberación de cobre altera la supervivencia de los espermatozoides y de los óvulos antes que puedan encontrarse.
- **los liberadores de gestágenos**: su acción se basa en la liberación de derivados de la P4 que espesan el moco cervical e impiden que los espermatozoides accedan al útero.





4- Anticonceptivos hormonales.

-**derivados de E2** → etinilestradiol → agonista de los R de E2 en el HT y la HF ⇒ estimulan el mecanismo de retroalimentación negativa sobre HT y HF ⇒ enmascaran el patrón normal de secreción de esteroides endógenos ⇒ inhiben la ovulación.

Además: alteran motilidad trompas, espesan moco cervical.

-**derivados de P4** → levonorgestrel, gestodeno, desogestrel → aumentan la producción de un moco cervical espeso y viscoso 18-20 hs después de tomar el preparado ⇒ dificultan el acceso de los espermatozoides. Además, inhiben la ovulación.

Se toman en forma continua.

Se usa como alternativa para las mujeres que presentan sensibilidad al estradiol.

F

Anticoncepción

- Vías de administración:

→ inyectables:

- i.v. / 150 mg medroxiP4 / efecto por 12 semanas
- i.m./ 200 mg noretisterona / efecto por 8 semanas

→ implantes subdérmicos y parches:

- etinilestradiol + progestágeno / progestágeno solo
- Ej: Norplant: levonorgestrel (progestina sintética)
6 cápsulas x 38 mg c/u
efecto por 5 años

→ orales:

- AOC, "la píldora": 19-nortestosterona + etinilestradiol (mono y trifásicos)
- APU, "la minipíldora": progestágeno solo

- Interacciones medicamentosas: fenobarbital, carbamazepina, fenitoína, rifampicina.

- Efectos adversos no serios → lo sufren 20 – 30 % de las mujeres
→ 10 – 15 % deja las pastillas por estos motivos

- Efecto adverso serio → Enfermedad tromboembólica → E2: afecta factores cascada de coag.
→ Arterioesclerosis → P4: ↓ HDL / LDL.
→ 25/10000 mujeres x año
→ empeora con el cigarrillo, diabetes, hipertensión

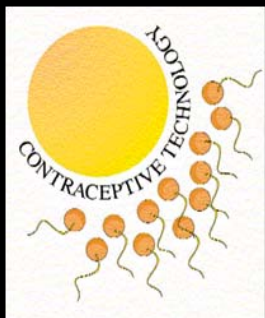


F

Anticoncepción de emergencia



- no se usa ningún método anticonceptivo
- el método de barrera (preservativo o diafragma) no funcionó
- sexo no planificado
- se suspendió la toma de pastillas anticonceptivas
- se olvidó alguna de las tomas de las píldoras
- una mujer fue forzada a tener sexo



AE / EC



una dosis elevada de levonorgestrel
(1.5 mg, 120 hs)

dos dosis de 0.75 mg de levonorgestrel
(o dos AOC) separadas por 12 hs (120 hs)



DIU de cobre (120 hs)

F

Anticoncepción de emergencia

Qué es y cómo actúa

Es un anticonceptivo de emergencia que impide el embarazo luego de una relación sexual.

COMO SE USA

Son dos pastillas:

Primera pastilla

Debe tomarse dentro de las 72 horas de haber tenido relaciones sexuales. Su eficacia aumenta cuanto antes se la tome.



Segunda pastilla

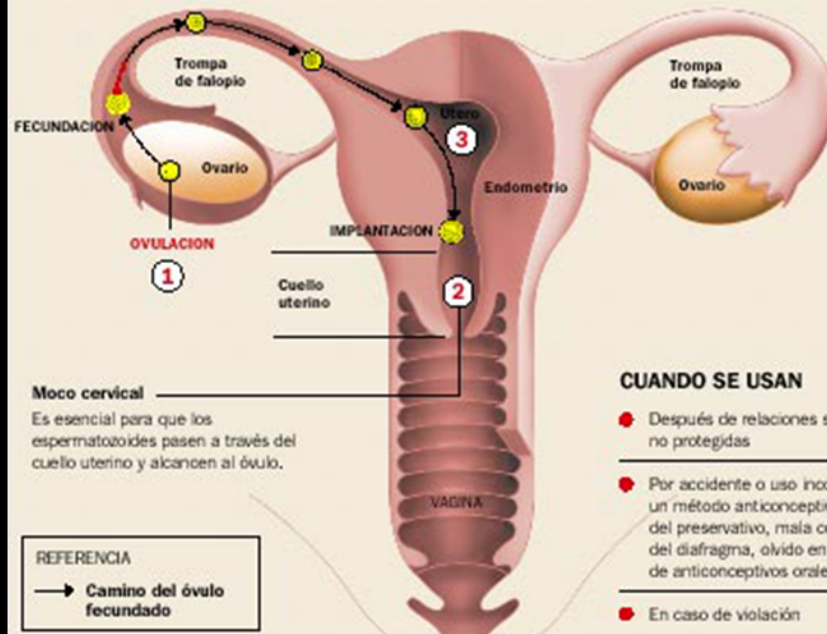
Debe tomarse 12 horas después de la primera.

Droga
LEVONORGESTREL
0,75 mg



LA ACCION DE LAS PILDORAS

- 1 Impiden la ovulación al inhibir la acción de la hormona hipofisaria en el ovario.
- 2 Además, actúan sobre el moco cervical impidiendo el avance de los espermatozoides.
- 3 Dificultan la sobrevivencia de los espermatozoides en el útero.



CUANDO SE USAN

- Después de relaciones sexuales no protegidas
- Por accidente o uso incorrecto de un método anticonceptivo (rotura del preservativo, mala colocación del diafragma, olvido en la toma de anticonceptivos orales)
- En caso de violación

• **efectividad** dentro de los 5 días post coito, previo a la ovulación y si no hubo fecundación.

• **no es un método abortivo** si hubo fecundación no impide la implantación ni tampoco provoca el desprendimiento de un embarazo ya implantado en la matriz uterina.

F

Anticoncepción de emergencia



Eficacia de los anticonceptivos orales de emergencia

Si cada una de 100 mujeres tuvieron sexo sin protección una vez durante la segunda o tercer semana del ciclo menstrual...

100	Sin PAE	→	8 embarazos
100	PAE que solo contienen progestina	→	1 embarazo
100	PAE de estrógeno y progestina combinadas	→	2 embarazos

Si usan la AE ≤ 72 h

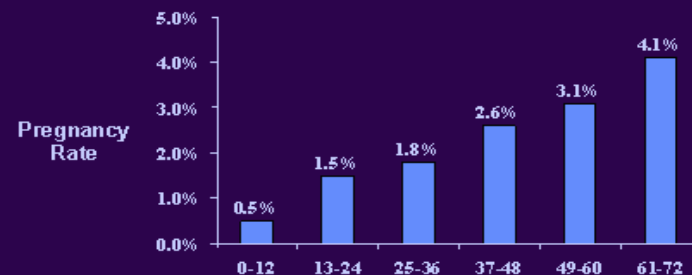
se previene el embarazo en un **85%**

Si usan la AE ≤ 24 h

la eficacia es de prácticamente el **100%**

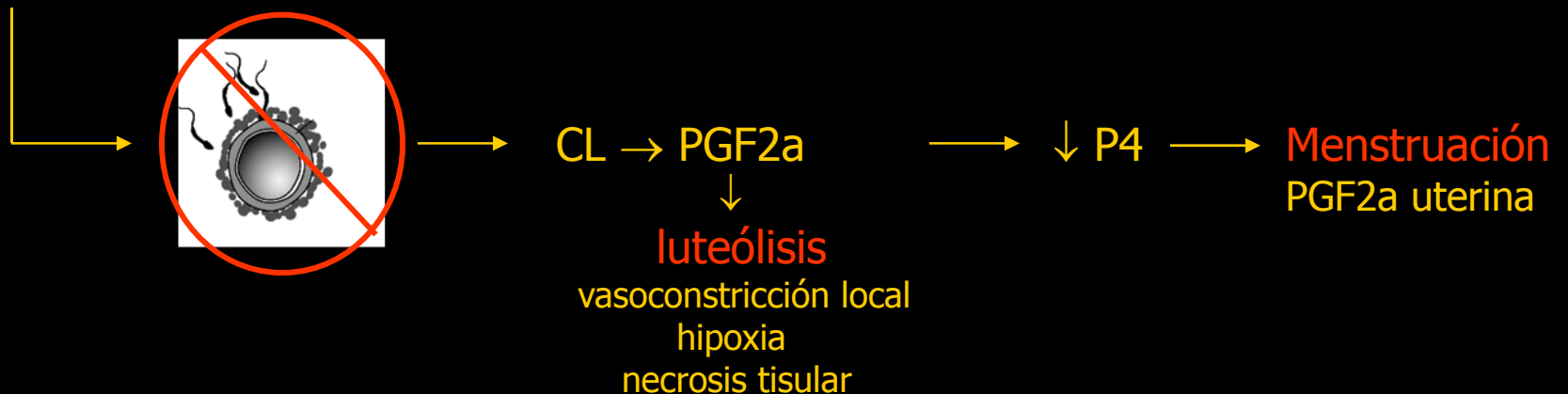
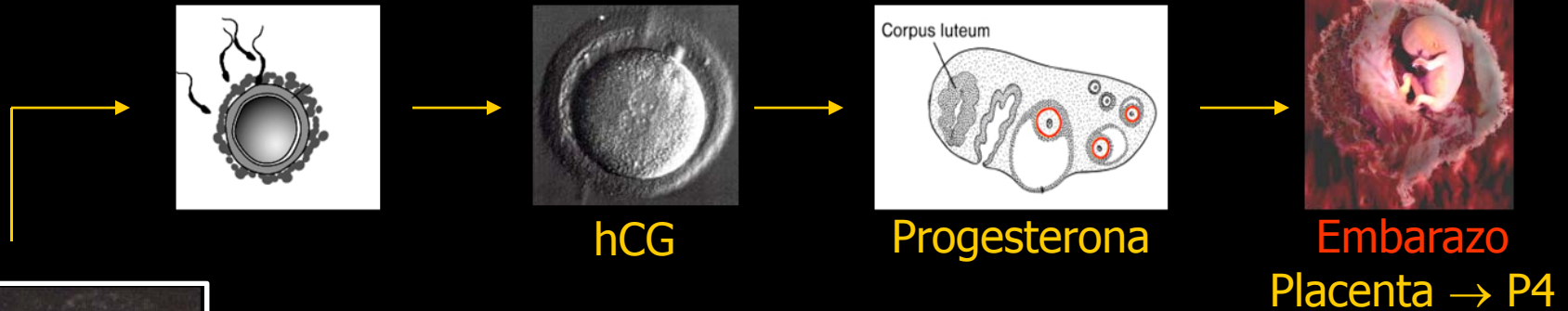
- Por lo tanto, la eficacia de la AE depende del fármaco que se emplea y de cuán rápido se utilice después de la relación sexual.

How Long After the Morning After? *WHO Pooled Data (Yuzpe and LNG), 1998*

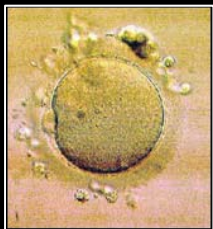
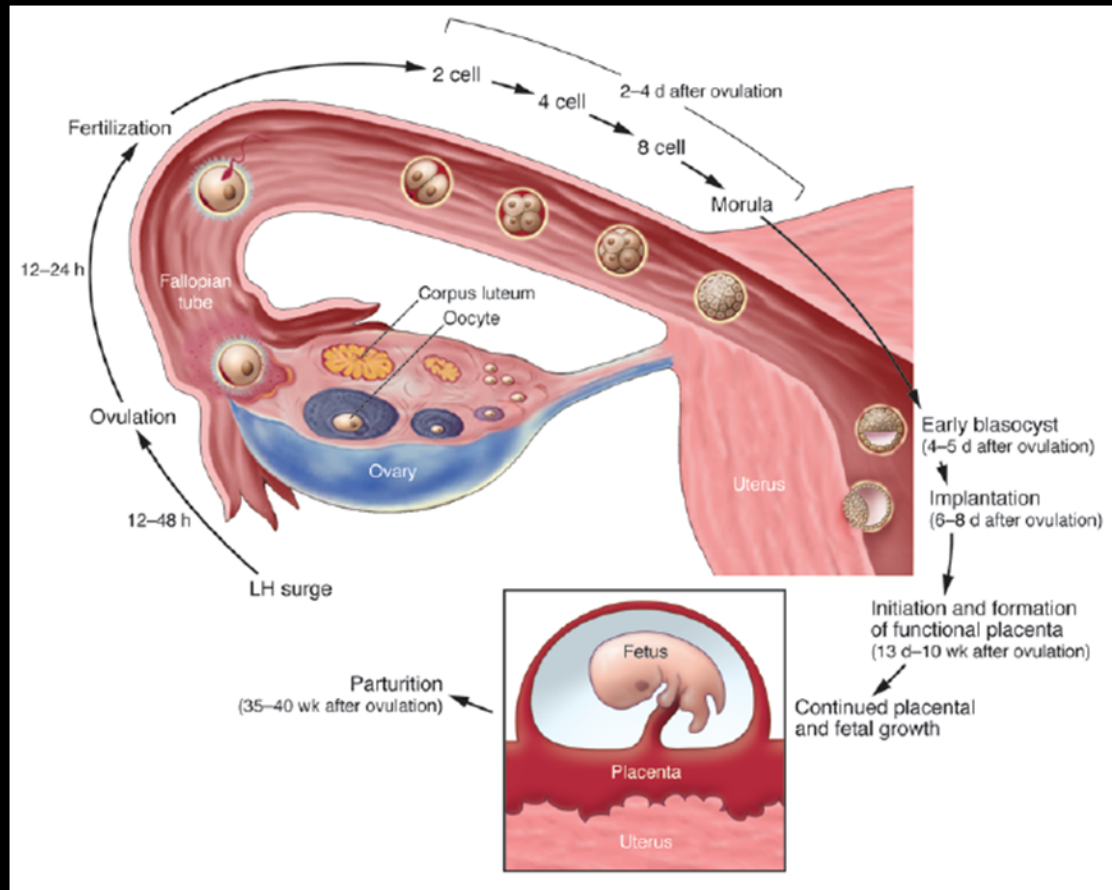


Source: Piaggio, von Hertzen, Grimes and Van Look 1999

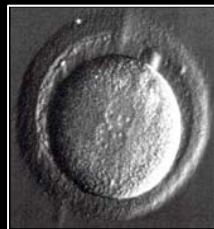
Embarazo, luteólisis y menstruación



Desarrollo y transporte embrionario



ovocito no fertilizado



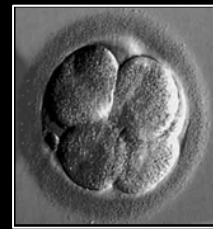
cigoto



2 células



4 células



8 células



mórula



blastocito

F Inducción de abortos terapéuticos

- Entre las 6 y 12 semanas de embarazo se puede practicar un aborto quirúrgico.
- Dentro de las 7 semanas después del último periodo menstrual se puede practicar un aborto médico o terapéutico.



El régimen actual aprobado por la FDA incluye:

- La administración oral de una dosis de 200 mg – 600 mg de **mifepristona** (RU486, un antiprogéstágeno).
- Entre 1 y 3 días más tarde una dosis de **misoprostol**, un medicamento análogo a la PGE1 (estimula las contracciones uterinas y la maduración del cérvix).
La administración del misoprostol es vaginal (**óvulos de Gemeprost**), porque tiene menos complicaciones que por vía oral.
El máximo de la concentración plasmática del **ácido de misoprostol** (el metabolito activo) se alcanza en 1 – 2 hs y luego disminuye lentamente.
- Dentro de la semana se observa un sangrado similar al del periodo menstrual.

F

Prevención de abortos recurrentes

- El aborto espontáneo → pérdida del embarazo durante el primer trimestre (< 12 semanas de embarazo) sin causa aparente.
- 50% de los embarazos → puede terminar en un aborto espontáneo → muchas pérdidas ocurren antes de que la mujer se de cuenta de que está embarazada.
- Si bien los abortos espontáneos suelen ocurrir una sola vez, hasta 1/2 parejas experimenta 2, 3 o más abortos espontáneos seguidos ⇒ **aborto espontáneo recurrente**.
- Las pruebas sólo pueden determinar la causa de los abortos tempranos en hasta el 50% de los casos.
- **Algunas de las causas más comunes:**
 - Anomalías cromosómicas o uterinas
 - Cuello uterino (cérvix) debilitado
 - Falla en la producción de P4 por el CL
 - Problemas del sistema inmunológico (autoanticuerpos)
 - Exposición a ciertos disolventes
 - **Infecciones, en general subclínicas**
- **Tratamientos:**
 - Administración de P4 (Gel: Crinone 8% - Inyectable: hemorragia/fallas en CL).
 - Administración de aspirina + heparina (anticardiolipinas/antifosf → coágulos).
 - Administración de heparina + P4.

Preñez y Parto



Estado quiescente: preñez



Estado de gran actividad: parto



amnion

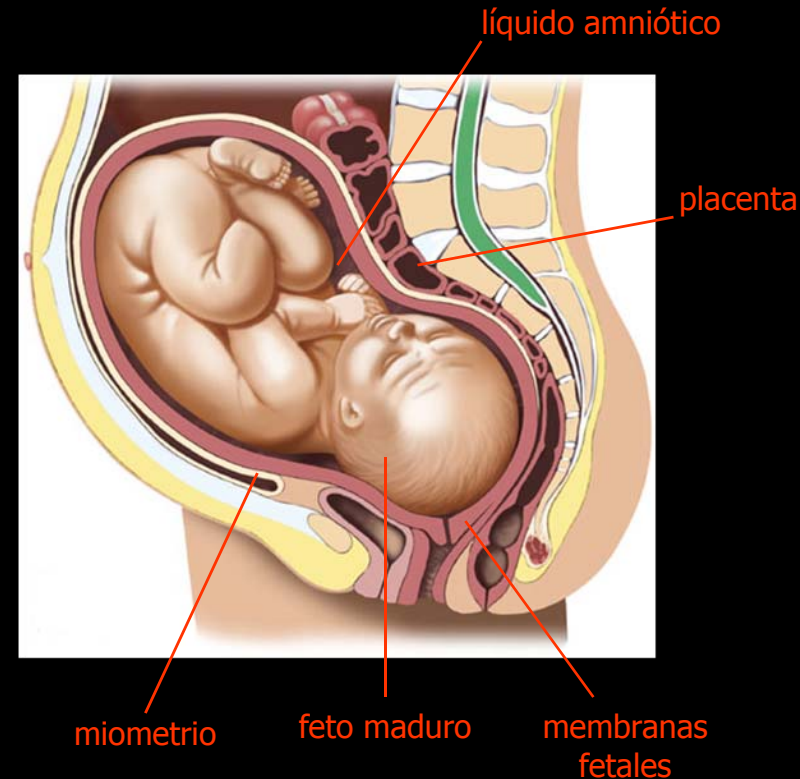
vena umbilical

saco amniótico

cordón umbilical

corion

placenta



líquido amniótico

placenta

miometrio

feto maduro

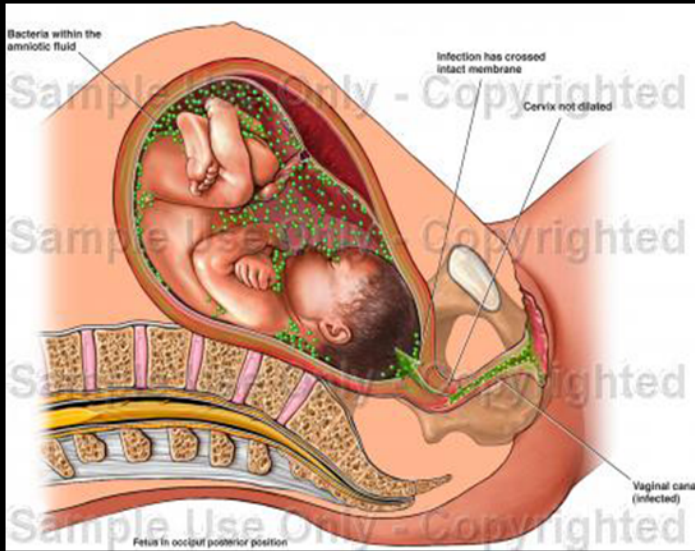
membranas fetales

- ↑ PGF2a miometrio, membranas fetales, placenta
- ↑ PGs y citoquinas en líquido amniótico
- ↑ síntesis de surfactante en pulmones fetales
- ↑ producción de EGF en pulmones fetales
- △ E2/P4 en circulación y ↓ PR en miometrio
- ↓ NO en miometrio y ↑ en placenta y cervix

F

Prevención del parto pre - término

- La preñez normal dura \cong 40 semanas. Parto pre - término \rightarrow antes de las 37 semanas.
- Causas:



La mayoría de los partos pre - término tienen su causa en una infección:

- patógeno externo por vía vaginal
- uterina
- membranas fetales
- placenta

- Tratamientos:

\rightarrow para disminuir las contracciones uterinas (prolonga gestación \cong 48 hs)

- indometacina (inhibidor de las ciclooxygenasas \rightarrow \downarrow síntesis de PGs)
- agonistas β 2-adrenérgicos: clorhidrato de ritodrina (\uparrow AMPc, \downarrow Ca^{++})

\rightarrow para estimular la maduración pulmonar fetal

- dexametasona: estimula las proteínas que participan en la vía de síntesis de sustancias surfactantes en el pulmón, \uparrow distensibilidad pulmonar, \uparrow volumen pulmonar máximo.

F

Inducción del parto a término



- El parto post – término → gestación > 40 semanas.
- Se puede esperar a que el parto se desencadene solo, pero siempre se debe evaluar el sufrimiento fetal. La **mortalidad perinatal** aumenta a medida que se pasa la fecha del parto.



Causas:

- HT materna ⇒ disminuye la llegada de oxígeno al feto a través de la placenta
 - anorexia fetal de origen inexplicable
 - asfixia intra – parto debido a un trabajo de parto prolongado
 - aspiración de meconio
 - convulsiones neonatales tempranas
-
- Si está comprometido el feto ⇒ Tratamiento:
 - misoprostol vaginal cada 4-6 hs
 - goteo con oxitocina

En resumen, ¿dónde puede actuar la farmacología?



- 1 Inducción de la ovulación
- 2 Anticoncepción
- 3 Anticoncepción de emergencia
- 4 Inducción de abortos terapéuticos
- 5 Prevención del aborto recurrente
- 6 Prevención del parto pre - término
- 7 Inducción del parto a término

Muchas gracias!

